**Tromboembolická nemoc**

- Roční incidence tromboembolické nemoci (TEN), tedy hluboké žilní trombózy a plicní embolie, je u bílé populace asi 0,1–0,2 %, to znamená jeden až dva případy na 1 000 obyvatel za rok.

- Většina tromboembolických příhod (asi 60 %) u nás vzniká v důsledku ortopedických operací, imobilizace (interní a neurologičtí pacienti) a nádorových onemocnění.

**Rizikové faktory**

1. věk nad 45 let, vyšší rizikovou kategorii představuje věk nad 75 let.

2. zevní rizikové faktory: operace (zejména ortopedické, traumatologické, neurochirurgické a operace pro nádor), hospitalizace, imobilizace, trauma, těhotenství, šestinedělí, hormonální antikoncepce a substituce, chemo/radioterapie, centrální žilní katetr.

3. vnitřní rizikové faktory: obezita, aktivní nádor, zánětlivá onemocnění, chronické srdeční a plicní selhání, nefrotický syndrom, polycytemia vera, získané a vrozené poruchy koagulace (APC rezistence, mutace protrombinu, deficit proteinu, C, S a AT III).

**Predisponující faktory pro žilní tromboembolismus**

**Silné predisponující faktory (poměr šancí >10)**

* Fraktura kyčle nebo dolní končetiny, implantace endoprotézy kyčle nebo kolene.
* Velká operace nebo trauma.
* Úraz páteře

**Střední predisponující faktory (poměr šancí 2–9)**

* Artroskopie kolene.
* Centrální žilní katétry.
* Malignita, chemoterapie.
* Chronické srdeční nebo respirační selhání.
* Hormonální léčba, antikoncepce.
* Paralytická CMP.
* Těhotenství, poporodní období.
* Předchozí HŽT nebo embolie.
* Trombofilie.

**Slabé predisponující faktory (poměr šancí <2).**

* Imobilizace v lůžku nad 3 dny.
* Imobilizace v sedě (např. dlouhé cesty autem, letadlem).
* Vyšší věk.
* Laparoskopické operace.
* Obezita.
* Varixy.

**Hluboká žilní trombóza - Flebotrombóza**

- Trombóza postihuje nejčastěji žíly pánve a dolních končetin.

- Trombus se začíná formovat v sinusech chlopní svalových žil lýtka a bércových žil. Většinou se zde po určité době spontánně rozpustí (cca 40 %) nebo organizuje bez další progrese (cca 40 %). Asi ve 20 % se neléčená bércová flebotrombóza šíří proximálně do podkolenní žíly a žil stehna a pánve. U proximální flebotrombózy hrozí přibližně v 50 % symptomatická nebo asymptomatická plicní embolie.

**Klinický obraz**

- Klinické příznaky hluboké žilní trombózy vznikají obstrukcí odtoku žilní krve, zánětem žilní stěny a perivaskulární tkáně.

- Bolest (zhoršuje se při svěšení a chůzi), otok a cyanóza teplé končetiny. Pocit napětí a palpační citlivost.

**Diagnostika**

**- Anamnéza a klinické vyšetření**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinické kritérium** | **Body** |
| 1. aktivní maligní nádor | 1 |
| 2. paréza, plegie, sádra, jiný druh imobilizace | 1 |
| 3. klid na lůžku déle než 3 dny, větší operace v posledních 4 týdnech | 1 |
| 4. lokalizovaná bolest DK | 1 |
| 5. otok celé DK | 1 |
| 6. obvod lýtka alespoň o 3 cm větší ve srovnání se zdravou DK | 1 |
| 7. barevné změny otoku DK | 1 |
| 8. dilatace podkožních žil | 1 |
| 9. je pravděpodobnější jiná dg. než flebotrombóza ? | -3 |

- ≤ 0 bodů - nízká pravděpodobnost flebotrombózy (≤ 3 %), 1–2 body - střední pravděpodobnost flebotrombózy (do 19 %), ≥ 3 body - vysoká pravděpodobnost flebotrombózy (> 19 %), u střední a vysoké pravděpodobnosti je nutné pacienta vždy odeslat na ultrazvukové vyšetření

**- Kompresní sonografie v B-modu a duplexní sonografie**  - kde je trombus, céva není komprimovatelná.

- **Descendentní (transfemorální) flebografie** – zobrazení flebotrombózy kyčelních žil a dolní duté žíly.

**- Magnetická rezonance (MRI) a CT angiografie** – pro vysokou citlivost používané u pacientů, kde UZ vyš. není diagnostické a vysoké podezření na TEN trvá.

**- D-dimery** - doplňková metoda ke klinickému a ultrazvukovému vyšetření, má vysokou negativní prediktivní hodnotu (negativní výsledek činí dg. flebotrombózy krajně nepravděpodobnou), naopak falešně pozitivní výsledky jsou časté.

- Kombinace klinického hodnocení s kompresní ultrasonografií a vyšetřením D-dimérů.

- U pacientů s flebotrombózou je vždy nutné pátrat po klinických příznacích plicní embolie (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku, synkopa, tachykardie).

- U všech pacientů s tromboflebitidou (trombóza povrchových žil, nejčastěji velkých safén a jejích větví) musíme sonograficky vyloučit trombózu hlubokých žil!!

**Terapie**

**Cíle:**

**A) krátkodobé**

1. úleva od subjektivních potíží

2. prevence proximálního šíření trombózy

3. prevence plicní embolie

**B) dlouhodobé**

1. prevence posttrombotického syndromu

2. prevence recidivy TEN

**1) Komprese postižené končetiny**

- Sníží otok a bolestivost dolní končetiny.

- Prevence plicní embolie a pozdějšího rozvoje posttrombotického syndromu.

- Musí chodit, nesmí zůstat ležet na lůžku.

**2) Antikoagulační léčba**

- Parenterální heparin (nefrakcionovaný heparin – UFH, nízkomolekulární heparin – LMWH, u nás nadroparin/Fraxiparine, enoxaparin/Clexane, dalteparin/Fragmin). Hepariny v krevní plazmě nepřímo blokují aktivované plazmatické koagulační faktory (FIIa, FXa). LMWH inaktivují zejména FXa, již méně trombin (FIIa).

- Perorálních antagonistů vitaminu K (warfarin). Nasazuje se nejdříve LMWH, po nastoupání INR nad 2 ve dvou po sobě následujících dnech se vysazuje LMWH. Cíl 2-3.

- DOAK (nepřímo, přes antitrombin III, inhibují FXa) - apixaban - 10 mg 2/den prvních 7 dní, posléze 5 mg 2/den, rivaroxaban 15 mg 2/den první 3 týdny, poté 20 mg 1/den, dabigatran 150 mg/den po 5 dnech užívání parenterálního antikoagulanc, edoxaban 60 mg 1/den po dnech užívání parenterálního antikoagulanc.

- Léky specificky blokující aktivovaný faktor X (FXa) nebo trombin (FIIa):fondaparinux (pentasacharid) a jeho dlouhodobě působící derivát idraparinux, oba podávané podkožně.

**Délka terapie** (akutní terapie a následná sekundární prevence rekurence).

- Délka terapie a typ medikace vychází dle příčiny - provokovaná TEN, neprovokovaná TEN a TEN při aktivním nádoru (LMWH). V těhotenství a šestinedělí také UFH nebo LMWH.

- V sekundární prevenci TEN kumariny v prvních 3 měsících snižují riziko recidivy TEN asi o 90 %, při delším podávání tento jejich ochranný vliv klesá a narůstá riziko velkého krvácení. Proto by měla být dlouhodobá antikoagulační léčba náležitě zvážená a zdůvodněná trvajícím významným rizikem recidivy TEN.

|  |  |
| --- | --- |
| **Charakteristika** | **doporučená doba tromboprofylaxe** |
| Distální flebotrombóza | 3 měsíce |
| Přechodně působící rizikový faktor | 3 měsíce |
| První idiopatická flebotrombóza | 6-12 měsíců |
| Prokázaná trombofilie (s výjimkou viz níže) | 6-12 měsíců |
| Aktivní nádor, antifosfolipidový syndrom, recidivující idiopatická TEN, nedostatek proteinu C nebo S, homozygoti pro FV Leiden, homozygoti pro G20210A mutaci protrombinu, nositelé dvou heterozygotních mutací | dlouhodobě/trvale |

**Plicní embolie**

- Obvykle způsobena tromboembolickou obstrukcí části plicního řečiště, která může vést až k život ohrožujícímu pravostrannému srdečnímu selhání. Až v 90 % případů je zdrojem plicní embolizace hluboká žilní trombóza dolních končetin. Jiné příčiny embolie jsou spíše vzácností (embolie tuková, vzduchová, septická, nádorová, embolie plodové vody).

**Klinický obraz**

- Dušnost

- Bolest na hrudníku

- Presynkopa, synkopa (bez ohledu na stabilitu oběhu)

- Hemoptýza

- Kašel

- Tachypnoe nad 20/min

- Tachykardie nad 100/min

- Známky HŽT

- Horečka nad 38,5 °C

- Hypotenze a šok

**Závažnost plicní embolie a dělení**

- Plicní embolii na masivní - hemodynamickou nestabilitou, hypotenzí a šokovým stavem.

- Plicní embolie submasivní - hemodynamicky stabilní, ale při echokardiografickém vyšetření nalezneme známky přetížení pravé komory srdeční.

- Plicní embolie malá - postrádá známky poškození pravého srdce a obvykle se projeví jen dušností, tachykardií, či může proběhnout i asymptomaticky.

- Chronickou tromboembolickou nemoc.

**Dělení dle rizika časné mortality**

- Vysokoriziková - šok nebo hypotenze, s mortalitou vyšší než 15 %.

- Středněriziková - s echokardiografickými známkami přetížení pravé komory nebo pozitivitou markerů postižení myokardu – elevací troponinu nebo BNP či NT-proBNP, s mortalitou 3–15 %.

- Nízkoriziková - bez výše zmíněných znaků, s mortalitou nižší než 1 %.

- U hemodynamicky nestabilních a šokových pacientů má velký význam zejména echokardiografie, kdy nález přetížení a dysfunkce pravé komory opravňuje k zahájení specifické terapie, naopak negativní nález prakticky vylučuje masivní plicní embolii. Léčba obvykle spočívá v podání systémové trombolýzy a v podpůrné terapii.

**Diagnostika**

**1) Klinický obraz a anamnéza**

**Wellsovo skóre**

|  |  |
| --- | --- |
| **Charakteristika** | **body** |
| Anamnéza HŽT nebo plicní embolie | * 1,5 |
| Recentní operace nebo imobilizace | * 1,5 |
| Malignita | * 1 |
| Hemoptýza | * 1 |
| Tepová frekvence nad 100/min | * 1,5 |
| Klinické známky HŽT | * 3 |
| Jiná diagnóza než plicní embolie méně pravděpodobná | * 3 |

Pravděpodobnost PE

* Nízká 0-1, střední 2-6, vysoká ≥7
* PE nepravděpodobná 0–4, PE pravděpodobná >4

**Revidované Ženevské skóre**

|  |  |
| --- | --- |
| **Charakteristika** | **Body** |
| Věk nad 65 let | * 1 |
| Anamnéza HŽT nebo embolie | * 3 |
| Operace nebo fraktura v předchozím měsíci | * 2 |
| Aktivní maligní onemocnění | * 2 |
| Unilaterální bolest dolní končetiny | * 3 |
| Hemoptýza | * 2 |
| Tepová frekvence 75-94/min | * 3 |
| Tepová frekvence nad 95/min | * 5 |
| Palpační bolestivost DK s unilaterálním edémem | * 4 |

Pravděpodobnost PE

- Nízká 0–3, střední 4–10, vysoká ≥11.

- Dle obou výše uvedených skórovacích systémů: pokládáme výskyt plicní embolie do 10 % v kategorii s nízkou pravděpodobností, kolem 30 % v kategorii se střední pravděpodobností a nad 65 % ve skupině pacientů s vysokou pravděpodobností tohoto onemocnění.

- U vysoké pravděpodobnosti plicní embolie současná doporučení nepovažují za přínosné stanovení D-dimerů (Pokud je podezření na plicní embolii vysoké, musí být i přes negativní D-dimery vyloučena jinou metodou, proto se tedy nedoporučuje kontrolovat).

- U střední a zejména nízké pravděpodobnosti plicní embolie stanovené na základě Wellsova skóre (≤4) a negativních D-dimerech - považovat za vyloučenou.

**2) RTG hrudníku**, který má význam především ve vyloučení jiných možných příčin dušnosti či bolestí na hrudi.

**3) EKG:**

- Negativní T ve V1–3

- SI QIII + negativní TIII

- Blok pravého Tawarova raménka

- PII, III pulmonale

- Qr ve V1 a elevace ST ve V1 nad 1 mV

- SI SII SIII

- Rotace ve směru ručiček – S do V6

**4) CT angiografie - (CTA) plicnice.**

**5) Ventilačně perfuzní scintigrafie plic (V/P scan)** - u pacientů s alergií na kontrastní látku, s těžší renální insuficiencí a u žen ve fertilním věku.

- Negativní nález prakticky vylučuje plicní embolii.

- V případě nediagnostického scanu je akceptovatelné považovat plicní embolii za vyloučenou v případě nízké klinické pravděpodobnosti na základě Wellsova skóre.

- V případě vysoké nebo střední klinické pravděpodobnosti a vysoké pravděpodobnosti embolie dle V/P scanu je možné považovat plicní embolii za potvrzenou.

**Terapie**

- Iniciální léčba akutní plicní embolie probíhá obvykle za hospitalizace.

**- Trombolýza**

- Rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA, altepláza) - 100 mg/2 hodiny nebo 0,6 mg/kg/15 minut (max. 50 mg). KI - anamnéza hCMP nebo CMP neznámé etiologie, iCMP v posledních 6 měsících, CNS - neoplasma, krvácení, známky krvácení. Relativní KI - TIA v posledních 6 měsících, OAK, těhotenství nebo 1 týden po porodu, traumatická resuscitace, refrakterní hypertenze nad 180 mmHg, pokročilé jaterní onemocnění, peptický vřed, endokarditida.

- Streptokináza

- Urokináza

**- Nefrakcionovaného heparinu** je doporučován iniciální bolus 80 j/kg následovaný kontinuální infuzí 18 j/kg/hod za monitorace aPTT, který by měl být prodloužen 1,5–2,5krát (preference u clearance kreatininu pod 30 ml/min a u pacientů s vysokým rizikem krvácení).

- U hemodynamicky stabilních pacientů léčba zahajuje mimo uvedené případy subkutánně podanými **LMWH** (nejčastěji enoxaparin – Clexane, nadroparin – Fraxiparine), alternativou je fondaparinux (Arixtra). 0,1ml/10kg dvakrát denně nebo jedenkrát denně u přípravků Fraxiparine Forte a Clexane Forte.

- **Warfarin** - zahajuje se již první den současně s léčbou LMWH. Doporučované iniciální dávky se pohybují mezi 5–7,5 mg denně, u mladších a jinak zdravých lidí s nízkým rizikem krvácení lze zahájit léčbu dávkou 10 mg denně. Další dávkování se řídí hodnotou INR (cílového rozmezí 2,0–3,0 bývá obvykle dosaženo 4.–6. den po první dávce). LMWH vysazujeme, až když je INR v terapeutickém rozmezí ve dvou po sobě následujících dnech.

**- DOAK** - viz výše (v ČR schválen Xarelto a Eliquis).

- V případě opakovaných plicních embolií při dlouhodobé antikoagulační léčbě, nebo nelze-li antikoagulační léčbu podat pro riziko krvácení, lze jako prevenci další plicní embolie zavést do dolní duté žíly katetrizační cestou takzvaný **kavální filtr.**

**- Chrirugická embolektomie**

**- Perkutánní mechanická trombektomie.**

- Akutní terapie je 3-6 měsíců, následná prevence rekurence terapie může být až doživotní.

**Primární prevence** - u rizikových nemocných.

* časná rehabilitace, komprese, LMWH v profylaktické dávce

**Sekundární prevence** - prevence rekurence TEN - dle rizika rekurence

* Nízké riziko (do 3% za rok) - reverzibilní faktory PE (související s silnými predisponujícími faktory s poměrem šance >10), např. chirurgie s celkovou anestezií trvající nad 30 minut, imobilizace nad 3 dny, trauma s frakturami).
* Střední (3-8% za rok) - reverzibilní faktory související s predisponujícími faktory s poměrem šancí do 10, např. malýchirurgický výkon s celkovou anestezií do 30 minut, akutní onemocnění s imobilizací do 3 dnů v nemocnici, nebo nad 3 dny mimo nemocnici, antikoncepce, zranění DK bez fraktury asociované s imobilitou delší než 3 dny, dlouhé lety. Dále související s nemaligními perzistentními rizikovými faktory - aktivní autoimunitní onemocnění atd.
* Vysoké (nad 8% za rok) - aktivní nádorové onemocnění, antifosfolipidový syndrom, rekurence TEN při absenci tranzitorních či reverzibilních faktorů.